



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Escuela Profesional de Tecnología Médica

“Frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a centros de educación básica especial, Lima 2014”

TESIS

Para optar el Título Profesional de Licenciada en Tecnología
Médica en el área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica

AUTOR

Tamin Nohely ORTÍZ GÓMEZ

ASESORES

Eduardo Augusto VERÁSTEGUI LARA

Héctor HERRERA REYNOSO

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Ortíz T. “Frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a centros de educación básica especial, Lima 2014” [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina Escuela Profesional de Tecnología Médica; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú, Decana de América
Facultad de Medicina
Escuela Profesional de Tecnología Médica

"Año del diálogo y la reconciliación nacional"



ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Conforme a lo estipulado en el Art. 113 inciso C del Estatuto de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (R.R. No. 03013-R-16) y Art. 45.2 de la Ley Universitaria 30220. El Jurado de Sustentación de Tesis nombrado por la Dirección de la Escuela Profesional de Tecnología Médica, conformado por los siguientes docentes:

Presidente: Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres
Miembros: Dr. Mauro Arturo Salinas Cárdenas
Lic. Silvia Kity Zavaleta Campos
Asesor : Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

Se reunieron en la ciudad de Lima, el día 12 de marzo de 2018, procediendo a evaluar la Sustentación de Tesis, titulado "**FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN ESTUDIANTES CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL QUE ASISTEN A CENTROS DE EDUCACIÓN BÁSICA ESPECIAL, LIMA 2014**", para optar el Título Profesional de Licenciado (a) en Tecnología Médica en el Área de Laboratorio Clínico y Anatomía Patológica de la Bachiller:

TAMIN NOHELY ORTÍZ GÓMEZ

Habiendo obtenido el calificativo de:

18
(en números)

Dieciocho
(en letras)

Que corresponde a la mención de:

Muy Bueno

Quedando conforme con lo antes expuesto, se disponen a firmar la presente Acta.

[Firma]
Presidente

Lic. Ricardo Mafalky Rodríguez Torres

[Firma]
Miembro

Dr. Mauro Arturo Salinas Cárdenas

[Firma]
Miembro

Lic. Silvia Kity Zavaleta Campos

[Firma]
Asesor (a) de Tesis

Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara



**“Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas en estudiantes con
Discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica
Especial, Lima 2014”**

Autora: Bachiller Tamin Nohely Ortíz Gómez

Asesor: Mg. Eduardo Augusto Verástegui Lara

Docente Principal a Tiempo Completo de la
Facultad de Medicina de la UNMSM

Co-asesor: Lic. Héctor Herrera Reynoso

Docente Contratado a Tiempo Parcial de la
Facultad de Medicina de la UNMSM

DEDICATORIA

Es para mí una gran satisfacción poder dedicarle este trabajo a mi madre, Graciela Gómez, la mujer que me hace llenar de orgullo. Esta tesis es un logro más que llevo a cabo, y sin lugar a dudas ha sido en gran parte gracias a ella, no sé en donde me encontraría de no ser por su ayuda, su compañía y su amor.

A mi hermano, Alexis Ortiz, quien siempre ha estado a mi lado y me ha motivado a ser mejor para darle el mejor ejemplo que he podido.

A mi compañero de vida, Roberto Valente, por ser un verdadero apoyo en cada aventura que he decidido emprender, por su ayuda a la largo de este camino y creer siempre en mí.

Y sin dejar atrás a toda mi familia, en especial a mis abuelitos, gracias por ser parte de mi vida y por permitirme ser parte de su orgullo.

AGRADECIMIENTO

Mi especial agradecimiento a la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, la cual me abrió sus puertas para formarme profesionalmente.

A la Dra. Julia Piscoya Sara , jefa de la Sección de Epidemiología del Instituto de Medicina Tropical “Daniel A. Carrión” por haber aceptado que ejecute mi tesis en el Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética del Instituto de Medicina Tropical Daniel A. Carrión.

A mi asesor, el Prof. Eduardo Verástegui, por instruirme de manera eficaz y que de una manera incondicional me ha apoyado para que mi tesis hoy sea una realidad.

A mi co-asesor, el Prof. Héctor Herrera, quien se ha tomado el arduo trabajo de transmitirme todos sus conocimientos sobre el maravilloso mundo de la citogenética, así como también, haberme tenido toda la paciencia del mundo para guiarme durante el desarrollo de la tesis, me incentivó a seguir adelante y sin su apoyo esto no hubiera sido posible.

A los padres de familia de los Centro de Educación Básica Especial, quienes confiaron en mí y mostraron la mejor disponibilidad para participar en esta tesis.

Y para finalizar, también agradezco a todas aquellas personas que siempre estuvieron a mi lado en las buenas y malas apoyándome.

ÍNDICE

CAPITULO I.....	11
INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES	12
1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN	13
1.3 OBJETIVOS	14
1.3.1 Objetivo General	14
1.3.2 Objetivos Específicos	14
1.4 BASES TEÓRICAS.....	14
1.4.1 BASE TEÓRICA.....	14
1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS.....	20
1.4.3 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS.....	20
CAPITULO II.....	21
MÉTODOS	21
2.1 DISEÑO METODOLÓGICO.....	22
2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN	22
2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	22
2.1.3 POBLACIÓN	22
2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO.....	22
2.1.5 VARIABLES:.....	23
2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS:	23
2.1.7 PROCEDIMIENTOS:	24
2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS	25
CAPITULO III: RESULTADOS	27
CAPITULO IV: DISCUSIÓN.....	33
CAPITULO V.....	36

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	36
5.1 CONCLUSIONES	37
5.2 RECOMENDACIONES	38
BIBLIOGRAFÍA	39
ANEXO “A”	41
ANEXO “B”	45
ANEXO “C”	46
ANEXO “D”	49
ANEXO “E”	51
ANEXO “F”	52
ANEXO “G”	53

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Grupos etiológicos de Discapacidad Intelectual en estudiantes que asisten a Centro de Educación Básica Especial, Lima 2014	27
Tabla 2. Resultados obtenidos en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014	28
Tabla 3. Cariotipos obtenidos de los 38 estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014	28
Tabla 4. Tipos de alteraciones cromosómicas obtenidas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014	29
Tabla 5. Estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014 sin estudio citogenético previo	30

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Cariotipo masculino normal	30
Gráfico 2. Cariotipo femenino normal	30
Gráfico 3. Cariotipo masculino con Síndrome de Down.....	31
Gráfico 4. Cariotipo masculino con inversión del cromosoma Y	31

RESUMEN

Objetivo: Determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014.

Método: El estudio se realizó en Centros de Educación Básica Especial, en estudiantes con un diagnóstico establecido previo de discapacidad intelectual. Se utilizó la técnica de cultivo de linfocitos realizado a partir de una muestra de sangre periférica. Para el análisis cromosómico se utilizó la técnica de bandas TGG que permitió detectar alteraciones cromosómicas numéricas y/o estructurales.

Resultados: Mediante el análisis de la ficha de recolección de datos y los estudios citogenéticos realizados observamos que el 18,4% de los estudiantes presentan discapacidad intelectual por causa secular, ambiental o adquirida. El 23,7% por síndromes genéticos y el 57.9% debido a causas inespecíficas. De los que presentaron un cariotipo alterado, 8 casos (88,9%) corresponden a alteraciones cromosómicas numéricas. Mientras que un caso (11,1%) corresponde a una alteración cromosómica estructural.

Conclusiones: El presente estudio permitió detectar un importante número de alteraciones cromosómicas responsables de la discapacidad intelectual en los niños que asisten los centros de educación básica especial en Lima durante el 2014, demostrando que dichas afecciones cromosómicas juegan un rol etiológico importante en la discapacidad intelectual y que reconocerlas precozmente favorecería el mejor desempeño educativo y social en estos pacientes, a través de intervenciones educativas específicas.

Palabras Clave: Alteraciones cromosómicas, discapacidad intelectual, cariotipo.

ABSTRACT

Objective: To determine the frequency of chromosomal alterations in students with Intellectual Disability who attend Special Basic Education Centers, Lima 2014.

Method: The study was carried out in Special Basic Education Centers, in students with a previous established diagnosis of intellectual disability. The lymphocyte culture technique performed from a peripheral blood sample was used. For the chromosomal analysis, the TGG band technique was used to detect numerical and / or structural chromosomal alterations.

Results: Through the analysis of the data collection card and the cytogenetic studies carried out, we observed that 18.4% of the students have intellectual disabilities due to sequential, environmental or acquired causes. 23.7% due to genetic syndromes and 57.9% due to nonspecific causes. Of those who presented an altered karyotype, 8 cases (88.9%) correspond to numerical chromosomal alterations and one case (11.1%) corresponds to a structural chromosomal alteration.

Conclusions: The present study allowed us to detect a significant number of chromosomal alterations responsible for intellectual disability in children attending special basic education centers in Lima during 2014, demonstrating that these chromosomal disorders play an important etiological role in intellectual disability and that early recognizing would favor the best educational and social performance in these patients, through specific educational interventions.

Keywords: Chromosomal alterations, intellectual disability, karyotype.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

1.1 DESCRIPCIÓN DE LOS ANTECEDENTES

La discapacidad intelectual se define como la disminución de la función intelectual (coeficiente intelectual igual o inferior a 70) y es un trastorno que produce un notable impacto en la vida de un individuo, su familia y la sociedad. ⁽¹⁾

La discapacidad intelectual afecta 1-3% de la población mundial. Conocer la causa de discapacidad intelectual es fundamental para el manejo del niño y familia. La discapacidad intelectual tiene una heterogeneidad de etiologías como por ejemplo causas exógenas (perinatales, exposición a teratógenos, etc.) que explicarían un 18,6-44,5% de la discapacidad intelectual y las alteraciones genéticas que constituyen 17,4-47,1% de las causas de discapacidad intelectual. ⁽²⁾

Angélica Alliende y col., estudiaron a 103 individuos con déficit intelectual, no síndrome de Down, pertenecientes a dos estados de Santiago con edades comprendidas entre 5 y 24 años y entre sus hallazgos detectaron un número importante de afecciones genéticas, responsables del déficit intelectual de alumnos que asisten a escuelas de educación especial de la Región Metropolitana; demostrando que dichas afecciones genéticas juegan un rol etiológico importante en el déficit intelectual y que el reconocerlas precozmente favorecería el mejor desempeño educativo y social de estos pacientes, a través de intervenciones educativas específicas. ⁽³⁾

Lisette Cabarcas y col, estudiaron a 239 pacientes que asistieron en un periodo de 18 meses a la consulta de Neuropedriatría con diagnóstico de discapacidad intelectual, sus hallazgos fueron que la causa más frecuente de discapacidad cognitiva es la hipoxia perinatal y la segunda causa de discapacidad intelectual es la genética. También concluye que la proporción de pacientes sin diagnóstico específico posiblemente podría disminuirse si el acceso de la población a estudios de genética fuera mayor y los estudios pudieran ser cubiertos, en cualquiera de sus afiliaciones, por el sistema de salud del país. ⁽⁴⁾

Miriam Portuondo y col, realizaron un estudio de tipo descriptivo transversal de individuos con diagnóstico de discapacidad intelectual nacidos entre 1977 y 1997, en total estudiaron 80 personas con discapacidad intelectual. Sus hallazgos fueron que las causas genéticas prevalecieron sobre las ambientales y que los defectos cromosómicos constituyen la principal causa genética de retraso mental severo. Concluyen que la

caracterización clínica-genética de las personas con discapacidad intelectual permite asesorar con la mayor precisión posible a las familias y permiten proponer estrategias específicas para prevenirlo y mejorar la calidad de vida de estas familias. ⁽⁵⁾

Por lo que se plantea el siguiente problema ¿Cuál es la frecuencia de alteraciones cromosómicas en niños con discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014?

1.2 IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN

El diagnóstico de alteraciones cromosómicas mediante el estudio citogenético es común en diferentes países donde sumado a características fenotípicas se establece un diagnóstico de laboratorio adecuado. La importancia de este trabajo radica en que en nuestro país el uso de esta herramienta no se aplica en todo los niños que presentan discapacidad intelectual, los cuales no tienen acceso a un diagnóstico oportuno y adecuado, debido principalmente a causas económicas, el escaso número de laboratorios de citogenética en el Perú y la falta de visión de los beneficios de conocer en cariotipo exacto del niño.

Conocer las alteraciones cromosómicas en niños con deficiencia intelectual permite realizar un diagnóstico preciso y oportuno, el cual permitiría a la familia del niño brindarle una educación y estimulación acorde a sus necesidades. Así mismo, detectar y conocer el tipo de alteración cromosómica ayudaría a brindar consejería genética a los padres de estos niños y así informarles sobre los posibles riesgos de que algún futuro hijo sea portador o padezca alguna alteración cromosómica. Por otro lado, al descartar que algunos niños no tengan cariotipos anormales se puede iniciar la búsqueda de las otras posibles causas de deficiencia intelectual y en algunos casos brindar terapias adecuadas de acuerdo a futuros hallazgos.

La importancia de conocer la frecuencia de las alteraciones cromosómicas en niños con discapacidad intelectual radica en mostrar la relevancia de brindar un diagnóstico preciso y oportuno a los niños que presentan discapacidad intelectual y mostrar que el porcentaje de la frecuencia de alteraciones cromosómicas encontrado en nuestro estudio coincide con las cifras mostradas en otros países, donde la aplicación del cariotipo convencional se utiliza de rutina en el diagnóstico de la discapacidad intelectual.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo General:

Determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en estudiantes con discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014.

1.3.2 Objetivos Específicos:

1.3.2.1 Determinar las alteraciones cromosómicas numéricas en estudiantes con discapacidad Intelectual.

1.3.2.2 Determinar las alteraciones cromosómicas estructurales en estudiantes con discapacidad Intelectual.

1.3.2.3 Determinar las alteraciones cromosómicas sexuales en estudiantes con discapacidad Intelectual.

1.4 BASES TEÓRICAS

1.4.1 BASE TEÓRICA:

La discapacidad intelectual afecta aproximadamente al 1,5% de la población en los países con una economía consolidada, y su tasa se duplica en las regiones deprivadas del planeta. En más de la mitad de los casos se desconoce la causa de la discapacidad intelectual, y esta proporción es mayor en países no desarrollados. La definición de discapacidad intelectual presenta pocas variaciones entre los tres sistemas internacionalmente aceptados: (i) la Clasificación Internacional de las Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, (ii) la Asociación Psiquiátrica Americana en su manual DSM-IV, y (iii) la Asociación Americana de Retraso Mental (en inglés: AAMR); Estas se basan en tres criterios comunes: el nivel intelectual significativamente inferior a la media (inferior a 69-75 según los criterios); la capacidad de adquirir habilidades básicas para el funcionamiento y la supervivencia (comunicación, autocuidado, vida en el hogar, habilidades sociales, uso de la comunidad, autodirección, salud y seguridad, habilidades académicas funcionales, ocio, y trabajo) y por último, un inicio anterior a los 18 años. ⁽⁶⁾

Existe una gran variedad de causas de discapacidad intelectual que incluyen tanto enfermedades genéticas, que van desde anomalías cromosómicas a alteraciones de un solo gen; como un amplísimo rango de enfermedades de origen ambiental como carencias nutricionales (por ejemplo, déficit de yodo, o intoxicación por plomo), traumas en el momento del parto, infecciones intrauterinas (por ejemplo, rubéola), o una privación social grave en la infancia. Por otro lado, las causas no genéticas varían significativamente de un país a otro, dependiendo de factores socio-políticos, económicos y culturales. Es importante tener en cuenta que muchos sujetos con discapacidad intelectual presentan alteraciones metabólicas, endocrinas (por ejemplo, hipotiroidismo) o neurológicas (epilepsia, demencia) que pueden confundirse con síntomas de enfermedades mentales. De igual modo, la aparición de enfermedades orgánicas concurrentes puede dar lugar a manifestaciones conductuales que se pueden atribuir erróneamente a un problema mental (por ejemplo, agitación psicomotora por dolor dental).^{(7) (8) (9)}

La búsqueda de las alteraciones cromosómicas que podrían estar causando la discapacidad intelectual se hace mediante el estudio citogenético que consiste en el análisis cromosómico, este juega un papel fundamental para la genética clínica. Con los avances científicos y tecnológicos desarrollados a partir de los años 70, no sólo hemos podido identificar los cromosomas, sino que hemos podido establecer las anomalías cromosómicas numéricas y estructurales que contribuyen significativamente en la enfermedad genética, resultando en discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento, malformaciones, abortos espontáneos e infertilidad. Hoy en día, el análisis cromosómico puede realizarse con técnicas de citogenética convencional, citogenética molecular empleando técnicas como la hibridación fluorescente in situ (FISH), hibridación fluorescente multicolor in situ (M-FISH o SKY) y la hibridación genómica comparada (CGH). Estas últimas metodologías representan una auténtica revolución en el área de la genética, dado que han permitido mejorar la sensibilidad y la especificidad de los hallazgos citogenéticos. Aunque su principal limitación son el alto costo y la imposibilidad de detectar alteraciones cromosómicas estructurales como las translocaciones con el estudio de la CGH.^{(10) (11)}

El estudio citogenético convencional consiste en el análisis de los cromosomas en las metafases de las células obtenidas tras el cultivo in vitro y la adición de un mitógeno específico para los linfocitos T, la fitohemaglutinina. En las células obtenidas se pueden

estudiar la morfología de los cromosomas pudiendo detectar tanto las alteraciones numéricas como las estructurales presentes en todo el genoma después de realizar el bandeo cromosómico, digestión con tripsina y tinción con giemsa (bandas G).⁽¹²⁾

Las anomalías numéricas (aneuploidías) implican la pérdida y/o ganancia de uno o varios cromosomas completos y puede incluir tanto a autosomas como a cromosomas sexuales. Las anomalías estructurales implican cambios en la estructura de uno o varios cromosomas, las más comunes son: deleciones, inversiones, translocaciones.⁽¹³⁾

Las deleciones representan la pérdida de un segmento del cromosoma que no abarca al centrómero. Al no poseer centrómero esta secuencia se perderá durante la división celular y las células descendientes tendrán menos material genético. Las deleciones son categorizadas como terminales o intersticiales según la región del cromosoma que se pierda. Dependiendo del tamaño de la región delecionada y de los genes implicados, las mutaciones pueden ser pasivas, causar desórdenes en el desarrollo o hasta ser fatales. Cuando las deleciones afectan segmentos grandes pueden ser visualizadas por microscopía. Sin embargo, hay deleciones que abarcan pocos genes y se necesitan técnicas moleculares para su diagnóstico. Una de las técnicas más utilizadas para reconocer estas deleciones es la hibridación fluorescente in situ (o FISH). Esta técnica consiste en marcar la región de interés del cromosoma con una sonda que emite fluorescencia. Así, se puede identificar una deleción cuando la sonda hibride un solo cromosoma (el homólogo que no tenga deleción). En estos ensayos se suele agregar una sonda con otra fluorescencia que hibride ambos homólogos para identificarlos.⁽¹⁴⁾

Las inversiones involucran un cambio estructural en el que se afecta el orden de los genes dentro del cromosoma. Si la reorganización involucra al centrómero se denomina inversión pericéntrica, si no paracéntrica. Puede ser asimétrica o simétrica. A diferencia de la deleción, estas mutaciones no representan un aumento o disminución del contenido genético del cromosoma involucrado. Por lo que generalmente son viables y no representan un fenotipo característico (a menos que la ruptura ocurra en un gen esencial y se interrumpa su transcripción). Sin embargo este tipo de mutación estructural puede generar una reducción de la fertilidad del organismo que la porte.

El caso de roturas en cromosomas distintos, los fragmentos pueden reorganizarse intercambiándose entre cromosomas homólogos o cromosomas distintos, resultando las

translocaciones. Cuando el intercambio se produce entre regiones terminales, se denominan translocaciones recíprocas; y cuando tienen lugar entre dos cromosomas acrocéntricos se denominan translocaciones robertsonianas.

Las translocaciones recíprocas son bastante frecuentes, calculándose que 1:1000 individuos es portador de una translocación equilibrada recíproca. Así, por ejemplo, una enfermedad debida a una translocación recíproca es la leucemia promielocítica. [t(15;17)(q22;q11.2-q12)]. Por otra parte, alrededor el 5% de los pacientes con síndrome de Dow se deben a una translocación robertsoniana parental, siendo la más frecuente la t (21q14q).⁽¹⁴⁾

Una de las principales causas de discapacidad intelectual es el Síndrome de Down, que es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales, caracterizado por la presencia de una grado variable de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

Es la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita y debe su nombre a John Langdon Haydon Down que fue el primero en describir esta alteración genética en 1866, aunque nunca llegó a descubrir las causas que la producían. En julio de 1958 Jérôme Lejeune descubrió que el síndrome es una alteración en el mencionado par de cromosomas. Este material genético extra, hace que las personas que lo poseen tengan las características propias del síndrome, pero que también muestren claras diferencias entre ellos, determinadas por la herencia y el ambiente de cada individuo, es decir, su expresión va a ser diferente en cada persona.

No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relaciona estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años. Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías, especialmente de corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma de más.

Los trastornos cromosómicos más frecuentes observados en recién nacidos son las aneuploidías y, dentro de ellas, la más frecuente es la trisomía del cromosoma 21, cuyo fenotipo clínico es el Síndrome de Down. Desde el punto de vista citogenético, el

Síndrome de Down puede producirse por: 1) trisomía 21 libre (95%), 2) mosaicismos (2-4%), 3) traslocación robertsoniana (2-4%) y 4) otros reordenamientos estructurales (<1%).⁽¹⁵⁾

1) Trisomía 21 libre: Esta constitución se observa en el 95% de los Síndromes de Down. Existen tres copias libres del cromosoma 21, en vez de las dos normales y su ocurrencia está en función de la edad materna. En alrededor del 95% de los casos, a través de estudios del ADN, se ha determinado que el cromosoma 21 extra es de origen materno por no disyunción (separación) cromosómica durante la meiosis materna. De esta forma, el óvulo contendría dos copias del cromosoma 21 (en vez de lo normal que sería una copia única). La tercera copia es aportada por el espermatozoide. Esta anomalía ocurre con más frecuencia en las edades maternas avanzadas (35 años o más). La causa cierta de este fenómeno aún se ignora y existen diferentes teorías al respecto. Una de las más aceptadas refiere que la no disyunción estaría relacionada con un menor intercambio de cromátides (o recombinación) durante la meiosis. La nomenclatura científica para ese exceso cromosómico es 47, XX,+21 o 47, XY,+21; según se trate de una mujer o de un varón, respectivamente.⁽¹⁵⁾

2) Mosaicismos: es la presencia de 2 o más líneas celulares con diferente constitución cromosómica en un mismo individuo. En alrededor del 2- 4% de los casos clínicamente detectados como Síndromes de Down, se observan dos líneas celulares: una normal y otra con trisomía 21 libre. Los mosaicismos no son privativos de la trisomía 21, pueden ocurrir con cualquiera de los diferentes tipos de anomalías cromosómicas

El fenotipo que presentan los mosaicismos de trisomía 21 puede ser muy variable; depende del porcentaje y distribución tisular de las células trisómicas.

Se asume que, en los casos de mosaicismo, puede haber un espectro fenotípico continuo que abarca desde la persona con rasgos normales (en estos casos puede detectarse por el antecedente de tener más de un hijo afectado por trisomía 21 o durante un estudio cromosómico efectuado por otros motivos) hasta aquellos que presentan la expresión casi completa del síndrome.

Cuando se sospecha un mosaicismo deben analizarse no menos de 30 células. El cariotipo por mosaicismo de trisomía 21 se informa como 47, XY +21/46, XX (cariotipo femenino) o 47, XY+21/ 46, XY (cariotipo masculino).⁽¹⁶⁾

3) Traslocación robertsoniana: después de la trisomía libre, la causa más frecuente de aparición del exceso de material genético es la translocación. En esta variante el cromosoma 21 extra (o un fragmento del mismo) se encuentra "pegado" a otro cromosoma (frecuentemente a uno de los dos cromosomas del par 14), por lo cual el recuento genético arroja una cifra de 46 cromosomas en cada célula. En este caso no existe un problema con la disyunción cromosómica, pero uno de ellos porta un fragmento "extra" con los genes del cromosoma "translocado". A efectos de información genética sigue tratándose de una trisomía 21 ya que se duplica la dotación genética de ese cromosoma. La frecuencia de esta variante es aproximadamente de un 3% de todos los SD y su importancia estriba en la necesidad de hacer un estudio genético a los progenitores para comprobar si uno de ellos era portador sin saberlo de la translocación, o si ésta se produjo por primera vez en el embrión. (Existen portadores "sanos" de translocaciones, en los que se recuentan 45 cromosomas, estando uno de ellos translocado, o pegado, a otro).⁽¹⁶⁾

4) Alteraciones estructurales diferentes de traslocación robertsoniana: en muy raros casos, una copia extra del cromosoma 21 o parte de él puede encontrarse como parte de reordenamientos cromosómicos diversos. Los casos que presentan por triplicado solo una parte del cromosoma 21 han sido material de intensos estudios, con el objeto de identificar si existe una región particular del cromosoma que se pueda vincular al fenotipo Síndrome de Down. En los casos muy infrecuentes donde el fenotipo del Síndrome de Down no ofrece demasiadas dudas, el cariotipo es aparentemente normal y no se ha detectado un mosaicismo de trisomía 21, deben efectuarse estudios más profundos con técnicas de FISH, específicas para cromosoma 21, a los fines de descartar microordenamientos estructurales indetectables por las técnicas del cariotipo convencional.⁽¹⁵⁾

El asesoramiento genético consiste en un proceso de comunicación bidireccional entre el asesor y el individuo o familia para ayudarles a: 1) comprender los hechos médicos en cuestión, el papel de la herencia en la patología, los riesgos de recurrencia en la familia y la existencia de posibles portadores sanos y afectados pre sintomáticos; 2) comprender las opciones reproductivas posibles ante el riesgo; 3) realizar opciones autónomas y 4) lograr la mejor adaptación posible al trastorno o al riesgo de recurrencia. Los requisitos para el asesoramiento genético consisten en tener un

diagnóstico de certeza y causa, conocer el modo de transmisión y recurrencia, detectar familiares sanos, posibles portadores y posibles “sanos pre sintomáticos, y por último las opciones reproductivas para cada caso en cuestión.”⁽¹⁷⁾

1.4.2 DEFINICIÓN DE TÉRMINOS:

- 1.4.2.1 Discapacidad intelectual: también conocido como retraso mental, es un término utilizado cuando una persona no tiene la capacidad de aprender a niveles esperados y funcionar normalmente en la vida cotidiana.
- 1.4.2.2 Cariotipo: Conjunto de los pares de cromosomas de una célula, de forma, tamaño y número característicos de cada especie.
- 1.4.2.3 Coeficiente intelectual: Número que expresa la inteligencia relativa de una persona y que se determina dividiendo su edad mental por su edad física y multiplicándola por 100.
- 1.4.2.4 Síndrome de Down: Anomalía congénita producida por la triplicación total o parcial del cromosoma 21, que se caracteriza por distintos grados de discapacidad intelectual y un conjunto variable de alteraciones somáticas, entre las que destaca el pliegue cutáneo entre la nariz y el párpado.
- 1.4.2.5 Anomalía cromosómica: Alteraciones en el número o en la estructura del cromosoma que se deben a errores durante la formación de los gametos o en las primeras divisiones del cigoto.
- 1.4.2.6 Etiología: Estudio de las causas de las enfermedades.

1.4.3 FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

Por ser un estudio transversal no se considera necesario el planteamiento de una hipótesis.

CAPITULO II

MÉTODOS

CAPITULO II: MÉTODOS

2.1 DISEÑO METODOLÓGICO

2.1.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN:

El enfoque del estudio es cualitativo de tipo descriptivo, ya que buscamos enfocar los datos de manera descriptiva determinando la frecuencia.

2.1.2 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

El diseño de la investigación es de tipo observacional transversal. Es observacional porque tiene como finalidad determinar la frecuencia sin manipular las variables. Transversal ya que la muestra representativa es estudiada en un momento dado.

2.1.3 POBLACIÓN:

La población abarca a los estudiantes que asisten Centros de Educación Básica Especial.

2.1.4 MUESTRA Y MUESTREO:

El muestreo fue aleatorio por conveniencia.

El cálculo de la muestra se realizó utilizando la siguiente fórmula:

$$n = \frac{Z^2(p * q)}{e^2 + \frac{(Z^2(p*q))}{N}}$$

Donde:

n=Tamaño de la muestra.

Z=Nivel de confianza deseado.

p=Proporción de la población con la característica deseada (éxito).

q=Proporción de la población sin la característica deseada (fracaso).

e=Nivel de error dispuesto a cometer.

N= Tamaño de la población.

Para nuestro estudio consideramos un N= 110 que corresponden al total de niños con discapacidad intelectual que asisten a los 02 Centros de Educación Básica Especial que participaron en el estudio. El margen de error fue de 10%, con un nivel de confianza de 90%.

Obtuvimos un tamaño de muestra de 42 estudiantes.

De los 42 estudiantes que se obtuvieron en el cálculo muestral se incluyeron en el estudio 38 estudiantes de dos Centros de Educación Básica Especial con diagnóstico final o presuntivo de discapacidad intelectual, 4 estudiantes fueron excluidos por dificultad en la toma de muestra, 2 niños no permitieron la extracción sanguínea y 2 tenían un difícil acceso venoso que no permitió que se obtuviera la cantidad necesaria de 4 ml, por lo que después de procesar la muestra no se obtuvieron metafases suficientes.

2.1.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Niños en edad escolar con diagnóstico presuntivo de discapacidad intelectual.
- Niños que acuden a centros educativos especiales.
- Niños que pueden proveer asentimiento.
- Niños de ambos sexos.

2.1.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Niños cuyos padres no estén de acuerdo con lo estipulado en el asentimiento informado.

2.1.5 VARIABLES:

- Variable dependiente: Discapacidad intelectual.
- Variable independiente: Alteraciones cromosómicas.

2.1.6 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS:

2.1.6.1 **Medición de la discapacidad:** La discapacidad intelectual ha sido determinada mediante la aplicación de una prueba de coeficiente intelectual. Los niños que asisten a Centros de Educación Básica Especial poseen un diagnóstico de discapacidad intelectual previamente establecido antes de su ingreso, el cual ha sido determinado por el psicólogo de la institución educativa y que nosotros obtuvimos del registro estudiantil. La medida del nivel global de inteligencia se expresa a través del rendimiento esperado para una edad concreta en un test estandarizado, como las escalas de inteligencia de Wechsler o el de Stanford - Binet.⁽¹⁸⁾

2.1.6.2 **Determinación de alteraciones cromosómicas:** El método que se utilizó es la técnica de cultivo de linfocitos realizado a partir de una muestra de sangre periférica, los cuales son estimulados con un agente mitógeno para obtener metafases celulares en la cuales pudimos observar claramente los cromosomas. Para el análisis cromosómico se utilizó la técnica de bandas TGG que permitió detectar alteraciones cromosómicas numéricas y/o estructurales.

2.1.7 **PROCEDIMIENTOS:**

2.1.7.1 Recolección de muestras:

La recolección de las muestras se realizó en los Centros de Educación Básica Especial “Antares” y “San Martín”, previa coordinación con las directoras del plantel. Coordinamos una fecha para realizar la charla informativa a los padres de familia e invitarlos a participar en el proyecto, estableciendo una fecha para la toma de muestra.

Antes de la toma de muestra los padres y/o apoderados firmaron el consentimiento informado (Anexo A) y nos brindaron los datos necesarios para llenar la ficha de recolección de datos (Anexo B), una vez obtenidos los datos se procedió a la extracción mediante punción venosa de 4 ml de sangre en tubos al vacío con el anticoagulante heparina de sodio.

2.1.7.2 Transporte de muestras:

Las muestras fueron transportadas a temperatura ambiente hasta el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM en un tiempo máximo de 24 horas.

2.1.7.3 Procesamiento de muestras:

Las muestras fueron procesadas en el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM, siguiendo el protocolo para el cultivo de linfocitos (Anexo C).

2.1.7.4 Entrega de resultados:

Los resultados fueron entregados en un plazo de 4 meses desde la toma de muestra a la Directora del Centro Educativo, en el formato de resultados elaborado. (Anexo D)

2.1.7.5 Análisis de datos:

El análisis de datos se realizó en Excel, fue un análisis descriptivo a partir del cual se realizó un análisis de datos bivariado simple haciendo uso de tablas de contingencia 2x2.

2.1.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto de Tesis fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNMSM (Anexo E), Se mantuvo el anonimato de cada participante y se procedió según la normativa del código de ética profesional del Colegio de Tecnólogo Médico del Perú, además de la aprobación de cada padre y/o apoderado mediante la firma del Asentimiento Informado (Anexo A).

CAPITULO III

RESUTADOS

CAPITULO III: RESULTADOS

De los 38 estudiantes de dos Centros de Educación Básica Especial con diagnóstico final o presuntivo de discapacidad intelectual que participaron en el estudio, el 86,8% eran del sexo masculino y 13,2% del sexo femenino. La edad de los niños que participaron en el estudio está comprendida entre 6 y 8 años.

Mediantes el análisis de la ficha de recolección de datos y los estudios citogenéticos realizados observamos que el 18,4% de los estudiantes presentan discapacidad intelectual por causa secuelar, ambiental o adquirida. El 23,7% por síndromes genéticos y el 57.9% debido a causas inespecíficas.

Tabla 1. Grupos etiológicos de Discapacidad Intelectual en estudiantes que asisten a Centro de Educación Básica Especial, Lima 2014

Grupos	Discapacidad Intelectual	
	n	%
I. DI secuelar, ambiental o adquirida : Hipoxia perinatal, meningitis, hidrocefalia, microcefalia e infección bacteriana.	7	18,4%

II. Síndromes genéticos específicos: 47,XY,+ 21 47, XX,+21 46,X, inv(Y)	9	23,7%
III. DI inespecífico	22	57,9%
Total:	38	100%

*Fuente: propia

De los 38 niños que participaron en el estudio el 76,3% de los estudiantes presentó un cariotipo normal mientras el 23,7% presentó un cariotipo alterado.

Tabla 2. Resultados obtenidos en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014

	n	%
Cariotipo normal	29	76,3%
Cariotipo anormal	9	23,7%
Total:	38	100%

*Fuente: propia

Tabla 3. Cariotipos obtenidos de los 38 estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014

Cariotipo	n
46,XX	3
	26

46,XY	
47,XX,+21	3
47,XY,+21	5
46,X, inv(Y)	1
Total:	38

*Fuente: propia

De los que presentaron un cariotipo alterado, 8 casos (88,9%) corresponden a alteraciones cromosómicas numéricas. Mientras que un caso (11,1%) corresponde a una alteración cromosómica estructural.

Tabla 4. Tipos de alteraciones cromosómicas obtenidas en estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014

	n	%
Alteraciones cromosómicas numéricas	8	88,9%
Alteraciones cromosómicas estructurales	1	11,1%
Total:	9	100%

*Fuente: propia

Sabemos que del total de 38 estudiantes, el 21,1% tenía un estudio citogenético previo, mientras que el 78,9% no se había realizado un estudio citogenético con anterioridad.

En los estudiantes sin estudio citogenético previo se observó que el 83,3% presentó un cariotipo normal mientras que el 16,7% un cariotipo alterado.

Tabla 5. Estudiantes con discapacidad intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014 sin estudio citogenético previo

Sin estudio previo	n	%
Cariotipo normal:	25	83,3%
Cariotipo anormal:	5	16,7%
Total:	30	100%

*Fuente: propia

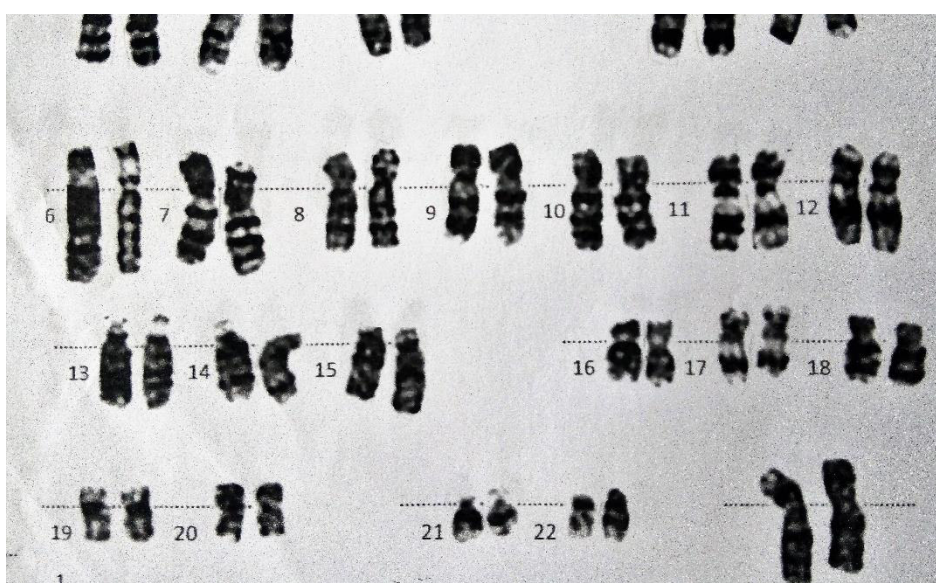
Gráfico 1. Cariotipo masculino normal



*Fuente: propia

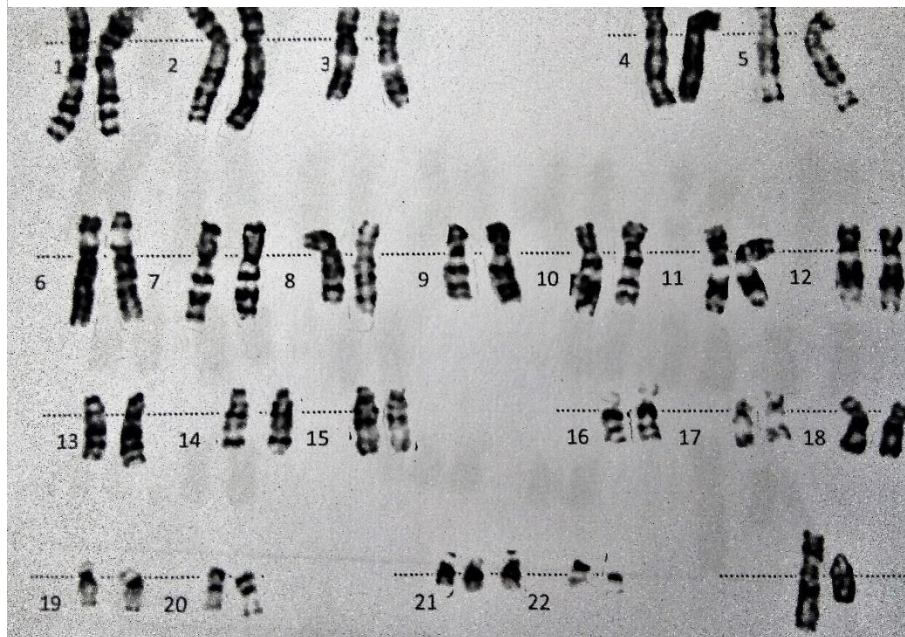


Gráfico 2. Cariotipo femenino normal



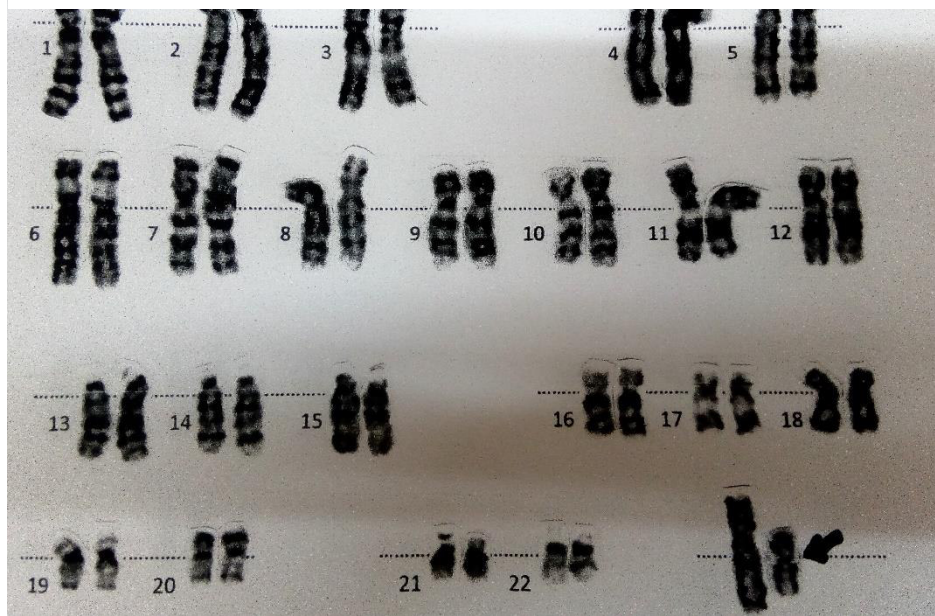
*Fuente: propia

Gráfico 3. Cariotipo masculino con Síndrome de Down



*Fuente propia

Gráfico 4. Cariotipo masculino con inversión del cromosoma Y



*Fuente propia

CAPITULO IV

DISCUSIÓN

CAPITULO IV: DISCUSIÓN

La necesidad del estudio citogenético en los casos de discapacidad intelectual ha sido claramente establecido en múltiples trabajos de investigación, con la finalidad de aportar datos sobre el impacto que tiene realizar un diagnóstico preciso y oportuno, el cual permite a la familia del niño brindarle una educación y estimulación acorde sus necesidades.

La información sugerida a partir de esta investigación da evidencia de que 78,9% de los casos de estudiantes con discapacidad intelectual no se realizaron un estudio citogenético previo. De este porcentaje, 5 estudiantes tuvieron un cariotipo anormal, de los cuales 4 ya habían sido diagnosticados con Síndrome de Down basados únicamente en sus características fenotípicas, y hubo un único caso donde se encontró un cariotipo 46,X, inv(Y), en un niño previamente diagnosticado con discapacidad intelectual inespecífica ya que fenotípicamente no daba indicios de alguna alteración cromosómica. Se realizó el estudio citogenético a los padres para demostrar el origen de dicho cromosoma, siendo el cariotipo de la madre normal y el padre tenía un cariotipo 46, X, inv (Y) sin que presentara discapacidad intelectual o alguna manifestación fenotípica.

El estudio “Heterogeneity of Pericentric Inversions of the Human Y Chromosome” realizado por S. Kenebel y col ⁽¹⁹⁾. en el Instituto de Genética Humana de la Universidad de Freiburg en Alemania, determina que la inversión de cromosoma Y se presenta de forma hereditaria por la línea paterna y no afecta la fertilidad de los portadores de dicha inversión. Además se empleó la técnica de hibridación fluorescente *in situ* (FISH) para definir y establecer los puntos de quiebre de la inversión y se encontró que el cariotipo 46, X inv (Y) (p11.2q11.23) es el más frecuente y que en algunos casos presenta

asociaciones con otras alteraciones genéticas. Nuestro caso de inversión del cromosoma Y requiere estudios complementarios de genética molecular como hibridación fluorescente *in situ* (FISH), y en especial microarrays para identificar alguna ganancia o pérdida de material genético.

Nuestros hallazgos evidencian que las causas genéticas prevalecen sobre las ambientales, al igual que los hallazgos realizados en Cuba por Miriam Portuondo y col, en el 2007 ⁽⁵⁾. Quienes en su estudio determinaron que dentro de las causas de discapacidad intelectual, las genéticas ocuparon el primer lugar (47.5%) seguidas de las ambientales (26.25%).

En los estudios realizados en Chile por Angelica Alliende y col, en el 2008 ⁽³⁾ encontramos valores similares a los nuestros donde las causas ambientales explicaron un 18,5% de los casos con discapacidad intelectual, las causas genéticas explicaron un 23.7% y en primer lugar se ubica la discapacidad intelectual con diagnóstico inespecíficos con 57.9%. De forma muy similar a los estudios realizados en Chile donde la discapacidad intelectual con diagnóstico inespecífico ocupa el primer lugar con 72%, seguido de las alteraciones genéticas con 14.5% y por último la discapacidad intelectual secular, ambiental o adquirida con 13.5 %.

Un estudio citogenético de 865 pacientes con discapacidad intelectual realizado en Irán por Nasiri F. y col. ⁽²⁰⁾ utilizando métodos convencionales identificó alteraciones cromosómicas en 23.6% (n=205), la mayoría de los casos fueron síndrome de Down seguido de alteraciones cromosómicas estructurales, cromosomas marcados de origen desconocido y aneuploidias de cromosomas sexuales. En nuestro estudio, a pesar de la gran diferencia en el número de muestras estudiadas, el porcentaje de alteraciones cromosómicas encontradas no dista muchos de nuestros hallazgos y de igual manera el Síndrome de Down es la principal alteración cromosómica encontrada. Cabe resaltar que la investigación realizada en Irán incluye el estudio del Síndrome del cromosoma X frágil, la cual podría ser una de las explicaciones de la brecha entre nuestros hallazgos.

En nuestra experiencia observamos que la discapacidad intelectual con diagnóstico inespecífico abarca un 57,9%, a diferencia de los estudios realizados en Colombia por Lissete Cabarcas y col ⁽⁴⁾, en el 2013, donde el 23,8% de los casos persistieron sin diagnóstico específico, esto podría deberse a que en su estudio se emplearon técnicas

moleculares como hibridación fluorescente *in situ* (FISH), microarrays entre otros, teniendo la posibilidad de detectar anomalías cromosómicas que no son posibles de observar con la técnica del cariotipo convencional.

Shaw-Smith y col. ⁽²¹⁾ realizan un estudio en Cambridge a 50 pacientes con discapacidad intelectual y rasgos dismórficos donde utilizan hibridación genómica comparativa basada en microarrays donde se identificó 11 casos con cariotipo normal que resultaron con alteraciones genéticas como deleciones y duplicaciones que solo pudieron ser detectadas por este método basado en microarrays. Este estudio es evidencia de que la diferencia entre los hallazgos de alteraciones genéticas se debe a la técnicas aplicadas, solo citogenética convencional o una combinación con genética molecular como hibridación fluorescente *in situ* (FISH) e hibridación genómica comparativa (CGH).

CAPITULO V

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

El presente estudio permitió detectar un importante número de alteraciones cromosómicas responsables de la discapacidad intelectual en los niños que asisten los centros de educación básica especial en Lima durante el 2014. , demostrando que dichas afecciones cromosómicas juegan un rol etiológico importante en la discapacidad intelectual y que reconocerlas precozmente favorecería el mejor desempeño educativo y social e estos pacientes, a través de intervenciones educativas específicas. Estas alteraciones cromosómicas constituyen el 23.7% de los casos de discapacidad intelectual, lo que las ubica como la segunda causa de discapacidad intelectual.

Del número de alteraciones cromosómicas de pudo determinar que el 88.9% correspondía a alteraciones cromosómicas numéricas y solo el 11.1% correspondía a una alteración cromosómica estructural. Este único caso es de vital importancia ya que correspondía a un niño diagnosticado con discapacidad intelectual de origen idiopático, y no se había realizado un estudio citogenético previo. Por otro lado hubo hallazgos de alteraciones cromosómicas sexuales.

El acceso a estudios genéticos y nuevas tecnologías de la salud, puede contribuir, como lo muestra nuestro estudio y muchos otros realizados en diferentes países de Latinoamérica, a conocer el diagnostico etiológico definitivo de la discapacidad, a facilitar el acceso del paciente a un tratamiento de rehabilitación que procure la

independencia, la integración escolar y social, y un futuro laboral, y adicionalmente, a una acertada asesoría para la familia sobre la recurrencia de dicha alteración.

5.2 RECOMENDACIONES

Establecer un diagnóstico etiológico puede ser clave para que el niño reciba un buen cuidado de su salud, una adecuada educación e integración social, también permite orientar a la familia y brindarle un adecuado asesoramiento genético que le permita acceder a las posibilidades de detección de portadores y de diagnósticos pre natales adecuados. De igual manera nos permite brindarle apoyo afectivo a la familia, actualizándola con los nuevos conocimientos sobre la enfermedad. Por lo expuesto anteriormente exhortamos a que se realice de forma rutinaria es estudio citogenético a todos los pacientes con discapacidad intelectual.

Los estudios de citogenética convencional siguen siendo la primera herramienta en la búsqueda de la etiología de origen genético de la discapacidad intelectual a nivel mundial, sin embargo para conseguir una mayor detección de alteraciones es indispensable obtener cromosomas de alta resolución y utilizar técnicas moleculares como FISH, HR.CGH, array-CGH, MLPA, MAPH. Una de las limitaciones de nuestro estudio ha sido el uso de estas tecnologías que nos hubiera permitido detectar un mayor número de alteraciones genéticas, ya que en la actualidad al superarse las limitaciones del cariotipo convencional se ha conseguido llegar al diagnóstico de reorganizaciones cripticas, que están por debajo de la resolución del microscopio óptico. Así mismo poder identificar la ganancia o pérdida de material genético como en el caso presentado como inversión del cromosoma Y.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Cuarta ed. Washington D.C.; 2000.
2. Moeschler JB SMatCoG. Clinical genetic evaluation if the child wit mental retardation or develomental delays. In Pediatrics.; 2006. p. 2304-2316.
3. Alliende A. Búsqueda de afecciones genéticas como etiología de déficit intelectual en individuos que asisten a centros de educación especial. Rev. Med Chile. 2008; 136(1542-1551).
4. Cabarcas L. Etiología del retardo mental en la infancia: expriencia en dos centros de tercer nivel. Biomédica. 2013; 33(402-410).
5. Portuondo M. Caracterización etiológica del retraso mental en una pobración del municipio de Mariano. Rev Cubana Genet Comunit. 2007; I(20-4).
6. Confederación Española de Organizaciones en favor de las Personas con Discapacidad Intelectual. FEAPS. [Online]. [cited 2014 Febrero 23. Available from: http://www.feaps.org/biblioteca/salud_mental/capitulo01.pdf.
7. Guitart-Feliubadaló M. Causas cromosómicas que originan retraso mental:

- alteraciones cromosómicas diagnosticables en el paciente. *Rev. Neurol.* 2006; 42(Supl 1)(S21 - S26).
8. Chiang T. Meiotic Origins of Maternal Age-Related Aneuploidy. *Biology of Reproduction.* 2012; 82(1)(1-7).
 9. Lugo-Taboada N. Caracterización clínica y etiológica de las diferentes discapacidades en el Estado Plurinacional de Bolivia, 2009-2010. *Rev. Peru Epidemiol.* 2012; 16(3).
 10. Torrado MdV. Evaluación etiológica del retardo mental de origen genético. Algoritmo diagnóstico y nuevas técnicas moleculares. *Arch Argent Pediatr.* 2009; 107(3)(246-255).
 11. Corral P. Revista de Bioanálisis. [Online]. [cited 2014 Marzo 9. Available from: http://www.revistabioanalisis.com/arxiu/notas/nota2_24.pdf.
 12. Diaz AD. Retraso mental de origen genético: propuesta de protocolo de estudio. Taller del Laboratorio Clínico. Madrid: Asociación Española de Biopatología Médica; 2012. Report No.: ISSN.
 13. Robinson W. Chromosomal Genetic Disease: Numerical Aberrations. In Macmillan , editor. *Encyclopedia of the life sciences.*: Nature Publisheing Group; 2002.
 14. Recasens MM. Anomalías Cromosómicas. In Rozman Fy. *Medicina Interna.*; 1995. p. 1214-1222.
 15. Patricia Kaminker RA. Síndrome de Down. Primera parte: enfoque clínico-genético. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2008 Mayo/junio; 106(3).
 16. Basile HS. Retraso Mental y Genética: Síndrome de Down. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica.* 2008 Setiembre; 15(1).
 17. E GG. Consejo Genético. *Ter pediatr.* 2010; I(51-55).
 18. Familianova Schola. Retraso Mental en niños y adolescentes. Fundación NovaSageta. 2010.

19. Kenebel P. Heterogeneity of Pericentric Inversions of the Human Y Chromosome. Cytogenet Genome Research. 2011 February;(132).
20. Nasiri F MFMF. Cytonegetic Findings in Mentally Retarded Iranian Patients. Balkan Journal of Medical Genetics. 2012; 15(2).
21. Shaw-Smith RR. Microarray based comparative genomic hybridisation detecjs submicroscopic chromosomal deletions and duplications in patients with learnig disability/mental retardation nad dysmorphic features. Med Genet. 2004;(41).
22. Negrotti T. Asesoramiento Genético. 2012. 2º Congreso Argentino de Discapacidad en Pedriatría.

ANEXO “A”

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
E.A.P. TECNOLOGÍA MÉDICA

“FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A DISCAPACIDAD INTELECTUAL EN ESTUDIANTES DE CENTROS DE EDUCACIÓN BÁSICA ESPECIAL, LIMA 2014”

Investigador: Bach. Tamin Nohely Ortiz Gomez

ASENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

PROPÓSITO:

El presente trabajo de investigación de tesis de pregrado tiene como objetivo determinar la frecuencia de alteraciones cromosómicas en niños con discapacidad intelectual por lo mismo solicitamos la participación de su hijo/a en este estudio porque cumple con las características de la población objetivo. El propósito de este estudio es conocer si la

discapacidad intelectual está asociada o no a alguna alteración cromosómica, y en caso estuviera asociada, determinar el tipo de alteración cromosómica presente.

Su participación en este estudio se llevará a cabo en una sola cita y es voluntaria, por lo que Ud. puede declinar su participación en cualquier momento sin consecuencias negativas para su hijo o usted. Su decisión de participar o no, no afectará su capacidad para acceder a los servicios de atención de la salud. También debe saber que toda la información que usted proporcione se mantendrá de manera confidencial, es decir, se dará a conocer sólo a las personas autorizadas que trabajan en el estudio y a nadie más.

PARTICIPACIÓN:

Para poder participar del estudio su hijo/a debe tener un diagnóstico confirmado o presuntivo de discapacidad intelectual, de igual manera no debe contar con un diagnóstico establecido no genético.

El procedimiento al que será sometido su hijo/a para la colección de muestras será llevado a cabo por un flebotomista capacitado quien tomará una muestra de sangre mediante una punción venosa (05 mL aproximadamente). Esta muestra de sangre será utilizada para realizar el cariotipo de su hijo/a en el cual se podrá evidenciar si posee alguna alteración cromosómica. No existe ningún requisito para la toma de muestra.

RIESGOS DEL ESTUDIO:

Riesgos para la privacidad y confidencialidad: Existen riesgos mínimos asociados con esta investigación para los participantes. Aseguramos que los resultados del estudio serán conocidos únicamente por las personas que participan de la investigación y serán mantenidos en estricta confidencialidad. Su nombre no se utilizará en los informes o publicaciones resultantes de este estudio. Al finalizar el estudio los resultados serán guardados en una base de datos codificada y las muestras serán descartadas.

Muestras de Sangre: La extracción de sangre puede causar incomodidad temporal en el sitio de punción, hematomas y muy raramente infección pero nos ayudará a conocer si la discapacidad de su hijo/a es o no de origen genético.

COSTOS O ESTIPENDIOS:

No se le generará ningún gasto económico por participar en este estudio, todos los materiales serán proporcionados por el investigador, así mismo Ud. no recibirá ningún beneficio económico por su participación.

BENEFICIOS DE PARTICIPACIÓN:

Beneficios previstos para los participantes: Si usted participa en el estudio, recibirá el cariotipo de su hijo/a en un plazo máximo de 2 meses posteriores a la toma de muestra, en el cual se informará si se encuentra alguna alteración cromosómica. Los pacientes que presenten alguna alteración cromosómica se les pondrán en contacto con la ONG Wiñay para que se les realice el asesoramiento genético con un Médico Genetista. En caso de tener un cariotipo normal, si Ud. lo desea podrá iniciar la búsqueda de otras posibles causas de la discapacidad intelectual.

Beneficios previstos para la sociedad: Este estudio podría brindar datos importantes sobre la frecuencia de alteraciones cromosómicas asociadas a discapacidad intelectual, que traería como consecuencia dar a conocer la importancia de un diagnóstico precoz y oportuno en niños con esta deficiencia.

CONFIDENCIALIDAD DEL ESTUDIO:

Todos los datos que pudieran ser utilizados para identificar al participante, serán eliminados de la muestra. Estas pruebas son confidenciales, su nombre no aparecerá en ninguno de los resultados, las muestras sólo serán identificadas por un código y descartadas al término de la investigación.

Las únicas personas que sabrán quienes están participando son los miembros del equipo de investigación.

REQUISITOS PARA LA PARTICIPACIÓN:

Todos los niños con un diagnóstico confirmado o presuntivo de discapacidad intelectual que cuenten con un diagnóstico establecido no genético pueden participar del estudio. No existe ningún requisito para la toma de muestra.

CONTACTO CON LOS INVESTIGADORES:

Si tiene alguna pregunta, duda o comentario sobre la participación de su hijo/a en este estudio por favor póngase en contacto con la Srta. Tamin Nohely Ortiz Gomez teléfono 531 7720, RPC 993058683 o por correo electrónico ortiz_tn1606@hotmail.com.

ELECCIÓN DE PARTICIPAR:

La participación en el estudio es voluntaria. Usted es libre de decidir que su hijo/a no participe en cualquier momento. Si usted decide no participar, la decisión no afectará la relación de ustedes con el Centro Educativo en el cual su hijo/a se encuentra cursando sus estudios y no afectará su capacidad para acceder a los servicios de atención en salud.

FIRMA DEL PARTICIPANTE

Yo,....., padre y/o apoderado del
niño/a.....

He leído la hoja que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido información suficiente sobre el estudio.

He hablado con el investigador.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando:

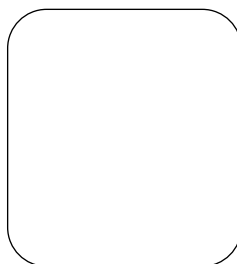
1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que eso repercuta en la educación de mi hijo/a.

Por lo expuesto presto libremente mi conformidad para que mi hijo/a participe del presente estudio.

Fecha:

Firma del Padre y/o apoderado

Firma del investigador



Asentimiento del niño/a

ANEXO “B”

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Centro Educativo:

Nombre del Centro Educativo:	
Director:	
Dirección:	
Teléfono:	
Correo electrónico:	
Nº de alumnos con Discapacidad intelectual:	

Participantes:

FICHA Nº ____

Fecha de Toma de Muestra:	
Nombres y Apellidos del Padre y/o Apoderado:	

Nombres y Apellidos de niño/a:								
Edad:								
Dirección:								
Correo electrónico:								
Centro Educativo:								
Se ha realizado un estudio citogenético con anterioridad:	SI				NO			
Grado de discapacidad intelectual:	Leve		Moderada		Severa		Desconoce	
Diagnóstico Clínico:								

ANEXO “C”

CULTIVO DE LINFOCITOS

PROTOCOLO DE TRABAJO

1. Toma de muestra:

Tomaremos mediante punción venosa de 3 a 5 ml de sangre periférica en un tubo de sistema al vacío que tendrá como aditivo heparina sódica

Centrifugaremos la muestra a 3 500 rpm por 5 minutos para separar el paquete globular del resto de los elementos sanguíneos.

2. Siembra:

Con una pipeta tomaremos la interfase entre el paquete globular y el plasma, donde se encuentran la mayor cantidad de linfocitos que utilizaremos para la siembra.

Adicionaremos al frasco de cultivo de 1 a 1.5 ml de la muestra (plasma + elementos celulares). Mezclaremos suavemente cerrando herméticamente el frasco de cultivo que

contendrá 5 ml del medio de cultivo PBMax Karyotyping y dejaremos en incubación en una estufa a 37 °C por 70 a 72 horas.

3. Cosecha:

Cumplidas las 70 a 72 horas sacaremos el frasco de cultivo de la estufa y agregaremos 100 µl de Colchicina al 0.1 µg/ml. Mezclaremos suavemente y dejaremos en la estufa a 37 °C por 50 – 60 minutos.

Centrifugaremos la muestra y utilizando una pipeta Pasteur, decantaremos el sobrenadante y homogenizaremos el sedimento o Pellet.

4. Hipotonización:

Agregaremos 6ml de Cloruro de Potasio 0.075M y agitaremos bien el Pellet usando la pipeta Pasteur por 2 o 3 minutos. Colocaremos el tubo en la estufa a 37 °C durante 10 minutos.

5. Pre- Fijación:

Sacaremos el tubo de la estufa y agregaremos de 5 a 8 gotas de fijador de Carnoy (recién preparado), mezclaremos suavemente usando una pipeta Pasteur y centrifugaremos a 1000 rpm por 10 minutos.

6. Fijación:

Terminada la centrifugación utilizaremos una pipeta Pasteur para eliminar el sobrenadante y resuspenderemos el Pellet. Agregaremos 6 ml de fijador de Carnoy, agitaremos y dejaremos fijando por 30 minutos a temperatura ambiente.

Pasados los 30 minutos eliminaremos el sobrenadante y resuspenderemos el Pellet, adicionaremos 6 ml de fijador y nuevamente centrifugaremos. Repetiremos este paso 3 veces a manera de lavados con el fijador.

El Pellet obtenido finalmente será resuspendido con 1 a 2 ml de fijador hasta que obtengamos una solución opalescente.

7. Preparación de Láminas:

Limpiaremos previamente las láminas portaobjeto con una mezcla de alcohol – acetona y las almacenaremos en la refrigeradora hasta el momento de su empleo.

Añadiremos 3 a 4 gotas de la suspensión final sobre las láminas portaobjetos a una distancia de 20 a 35 cm. Secaremos la lámina usando un mechero de alcohol y serán maduradas a 37 °C en la estufa durante 24 – 48 horas antes de la coloración.

8. Coloración – Técnica de Bandas G:

Colocaremos en baño maría a 37 °C la solución de tripsina al 1% e introduciremos las láminas con la preparación cromosómica dentro del frasco que contiene la solución de tripsina por tiempo de 10 segundos.

Enjuagaremos las láminas con solución salina y las colocaremos en un frasco con colorante Giemsa al 4% por 10 minutos. Lavaremos con agua corriente y examinaremos al microscopio.

9. Análisis cromosómico:

Para el análisis cromosómico se evaluarán un promedio de 30 metafases y en caso de sospecha de un mosaico cromosómico se analizarán de 50 a 100 metafases antes de emitir el resultado.

ANEXO “D”

ESTUDIO CITOGENÉTICO

Paciente:
Edad:
Muestra:
Bandeo:
Nº de Metafases:
Fecha de recepción:
Fecha de resultado:

CARIOGRAMA

.....

12345

.....

6789101112

Cariotipo:
Diagnóstico Citogenético:
Comentario:

Bach. TM Tamin Ortiz

TM Héctor Herrera Reynoso
CTMP 1649

ANEXO “E



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN
*“Año de la Promoción de la Industria Responsable y del
Compromiso Climático”*



ACTA N°. 0180

CÓDIGO DE PROYECTO: N°. 0253

ACTA DE EVALUACIÓN ÉTICA

En Lima, a los diecinueve días del mes de junio de 2014, se realizó la **revisión ética expeditiva** de las recomendaciones Metodológicas y Éticas incorporadas como sugerencias de corrección al proyecto: **“Frecuencia de Alteraciones Cromosómicas en Estudiantes con Discapacidad Intelectual que asisten a Centros de Educación Básica Especial, Lima 2014”** que la alumna, Tamin Nohely Ortiz Gómez ha cumplido satisfactoriamente.

RESULTADO: PROYECTO APROBADO

Lima, 19 de Junio de 2014

UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
FACULTAD DE MEDICINA

DR. RICARDO TERUKINA TERUKINA
Presidente
del Comité de Ética de Investigación

ANEXO "F"



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS
(Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA)
FACULTAD DE MEDICINA
E.A.P. TECNOLOGÍA MÉDICA



SOLICITO: PERMISO PARA DESARROLLO
DE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

SRA. LEONOR CHOQUEHUANCA
DIRECTORA DEL PRITE SAN MARTIN DE PORRES

Yo, TAMIN NOHELY ORTIZ GOMEZ, identificada con DNI N° 47470153, con Código de matrícula N° 10010115. Me presento ante Ud. respetuosamente y expongo:

Que se viene realizando un proyecto de investigación en el Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM titulado "FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN NIÑOS CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL QUE ASISTEN A CENTROS DE EDUCACIÓN BÁSICA ESPECIAL, LIMA 2015", por lo cual solicito su permiso para contar con la participación del centro educativo que Ud. preside.

Dentro del desarrollo del proyecto de investigación se realizará a los niños la determinación gratuita de cariotipo y hemoglobina, y los resultados serán entregados a los padres de familia, con la orientación adecuada en base a los resultados.

POR LO EXPUESTO:

Ruego a usted acceder a mi solicitud.

Lima, 22 de Julio del 2015.



22/07/15

Bach. TM TAMIN NOHELY ORTIZ GOMEZ
Código de Matrícula N° 10010115

ANEXO “G”

Lima, 06 de Junio del 2015

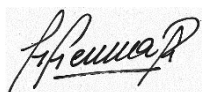
Dra. Julia Piscoya Sara
Jefa de la Sección de Epidemiología
Instituto de Medicina Tropical “Daniel A. Carrión”
Universidad Nacional Mayor de San Marcos

De mi consideración:

Me es grato dirigirme a Ud. para saludarla muy cordialmente y presentarle a la Srta. Tamín Nohely Ortíz Gómez identificado con DNI 47470153, cuyo cargo es Tesista de la Escuela de Tecnología Médica de la Universidad de San Marcos, a quien deseamos que en el marco de nuestro convenio institucional se le permita hacer actividades de investigación en el Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética del Instituto de Medicina Tropical Daniel A. Carrión. Por lo que solicito su aprobación a fin que podamos coordinar con el Dr. Jorge Alarcón, el Dr. Arturo Centurion y el Mg. Roberto Furukawa sus futuras actividades.

Es propicia la oportunidad para expresarle los sentimientos de mi mayor consideración y estima personal

Atentamente,



Lic. TM. Héctor Herrera Reynoso
Mg. Genética Humana
Responsable de la Unidad de Citogenética Humana
Laboratorio de Epidemiología Molecular y Genética
Cel: 999927065
Mail: herrerahh7@yahoo.es